UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II
Unités d'Enseignement et de Recherche
des Sciences médicales et pharmaceutiques

Année 1972 - Thèse N° 155

LOCALISATIONS HÉPATIQUES DE LA MALADIE DE HODGKIN

(Analyse d'une série de 200 malades et revue de la littérature)

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement

le Vendredi 29 Septembre 1972

par Jean-Pierre LELEU
Élève de l'École du Service de Santé des Armées - Bordeaux
Interne des Hôpitaux de Bordeaux
Diplômé de Médecine Tropicale
Diplômé de Diététique
né le 14 Février 1947 à SAINT-QUENTIN (Aisne)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. C. BÉRAUD, Professeur . . . . . Président

M. J. BENTÉGEAT, Professeur . . . . . Juges

M. A. QUINTON, Agrégé . . . . . Juges

M. M. BEYLOT, Agrégé . . . . . Juges

Éditions Bergeret, 2, rue Bergeret - BORDEAUX
— Tél. 91.12.59 —

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547320_0032

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX II
Unités d'Enseignement et de Recherche
des Sciences médicales et pharmaceutiques

Année 1972 - Thèse N° 155

LOCALISATIONS HÉPATIQUES DE LA MALADIE DE HODGKIN

(Analyse d'une série de 200 malades et revue de la littérature)

Thèse pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement
le Vendredi 29 Septembre 1972

par Jean-Pierre LELEU
Élève de l'École du Service de Santé des Armées - Bordeaux
Interne des Hôpitaux de Bordeaux
Diplômé de Médecine Tropicale
Diplômé de Diététique
né le 14 Février 1947 à SAINT-QUENTIN (Aisne)

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. C. BÉRAUD, Professeur . . . . . Président

M. J. BENTÉGEAT, Professeur . . . . . }
M. A. QUINTON, Agrégé . . . . . } Juges
M. M. BEYLOT, Agrégé . . . . . }

Éditions Bergeret, 2, rue Bergeret - BORDEAUX
— Tél. 91.12.59 —

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MES PARENTS

Modeste témoignage de ma reconnaissance et de mon affection.

A MA FEMME BIEN AIMEE

A XAVIER et JEAN-CHRISTOPHE

Avec toute ma tendresse.

A MON BEAU-PERE

A MES ONCLES et TANTES, A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOS PROFESSEURS et AUX OFFICIERS

de l'Ecole du Service de Santé des Armées

A NOS MAITRES

de la Faculté de Médecine et des Hôpitaux de Bordeaux

Messieurs les Professeurs

R. SARIC

L. POUYANNE

P. FREOUR

P. BROUSTET

F.J. TRAISSAC

G. MORETTI

C. LAGARDE

A Monsieur le Médecin Général de 2ème classe CURET

Spécialiste des Hôpitaux des Armées
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier de l'Ordre National du Mérite
Croix de Guerre 1939-1945
Directeur de l'Ecole du Service de Santé des Armées

A Monsieur le Médecin en Chef de 1ère classe GAVARRINO

Chevalier de la Légion d'Honneur
Chevalier de l'Ordre National du Mérite
Croix de la Valeur militaire
Sous-Directeur de l'Ecole du Service de Santé des Armées

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur J. BEYLOT

Maître de Conférences agrégé de Médecine Interne
Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Docteur A. QUINTON

Maître de Conférences agrégé d'Hépatologie,
Gastro-entérologie
Médecin des Hôpitaux

Monsieur le Professeur J. BENTEGEAT

Professeur d'Immunologie, Hématologie
et Maladies du sang
Biologiste des Hôpitaux, Chef de Service
Croix de Guerre 1939-1945
Chevalier des Palmes académiques

Nous vous remercions respectueusement de nous faire l'honneur de siéger dans notre jury.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur C. BÉRAUD

Vice-Président de l'Université de Bordeaux II
Professeur sans Chaire d'Hépatologie
et Gastro-entérologie
Médecin des Hôpitaux
Chevalier des Palmes académiques

Vous nous faites le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Qu'il nous soit permis de vous affirmer notre gratitude et notre profond respect.

LOCALISATIONS HEPATIQUES

DE LA MALADIE DE HODGKIN

(Analyse d'une série de 200 malades
et revue de la littérature)

SOMMAIRE

Pages

PREAMBULE 4

INTRODUCTION 6

PREMIERE PARTIE : METHODES D'ETUDE 8

I - Dossiers observés 8
II - Explorations hépatiques 13
III - Exploitation des dossiers 14

DEUXIEME PARTIE : RESULTATS 18

I - Critères 18
II - Circonstances de survenue 19
III - Anatomopathologie 28
IV - Physiopathologie 33
V - Aspects cliniques 37
VI - Aspects paracliniques 42
VII- Diagnostic 48
VIII- Evolution 54

TROISIEME PARTIE : COMMENTAIRES 57

I - Problèmes diagnostiques 57
II - Le foie dans la maladie de Hodgkin 59

CONCLUSION 64

RESUME 65

BIBLIOGRAPHIE 67

FIGURES ET TABLEAUX

Pages

FIGURES

1 - Répartition des 200 malades en fonction de l'âge et du sexe 10

TABLEAUX

I - Répartition des 200 observations en fonction des classifications histologiques 9

II - Répartition des 200 observations en fonction du stade clinique 12

III - Fréquence des localisations hépatiques à l'autopsie 21

IV - Répartition du sexe des atteintes hépatiques spécifiques 23

V - Localisations hépatiques et leur délai de survenue en fonction du type histologique.. 25

VI - Localisations hépatiques selon la classification de PARIS-RYE 27

VII - Biologie de l'atteinte hépatique 43

VIII- Exploration hépatique au cours des laparotomies exploratrices 49

IX - Rapports entre les paramètres prébiopsiques et les découvertes de la biopsie hépatique (GIVLER et coll., 1971) 51

X - Causes d'ictère au cours de la maladie de Hodgkin 53

PREAMBULE

Dans le cadre des recherches menées depuis cinq ans à la Fondation Bergonié sur la maladie de Hodgkin, le Professeur Cl. LAGARDE nous a confié la responsabilité de faire le point sur les localisations hépatiques de cette affection .

Cette étude comporte un intérêt pratique notable car ces localisations sont relativement fréquentes, posent des problèmes diagnostiques en général difficiles et échappent presque complètement aux possibilités de la radiothérapie qui a par ailleurs comme on le sait complètement transformé le traitement de la maladie de Hodgkin au cours de la dernière décennie . Elles sont également intéressantes à considérer pour l'approche du génie évolutif de la maladie, la compréhension physiopathologique du mode de propagation des cellules néoplasiques et des réactions du parenchyme hépatique à cet envahissement tumoral . On peut ainsi prévoir que leur étude apporte une contribution essentielle à la discussion de la stratégie thérapeutique à adopter chez un hodgkinien .

Ce sujet a été notablement renouvelé au cours de ces toutes dernières années, notamment avec le développement des laparotomies exploratrices qui ont apporté bon nombre de documents que le recul du temps encore bref ne permet cependant pas de considérer avec tout l'esprit critique souhaitable .

La disponibilité d'autres explorations en nombre et en qualité croissants conduit d'ailleurs toujours à poser la question de la légitimité d'une intervention qui est peut-être mineure, mais non pas minime .

Pour mener à bien ce travail, nous avons bénéficié de l'aide du Docteur B. HOERNI qui nous a dirigé dans l'exploitation des dossiers, la revue de la littérature et la rédaction du texte .

Le Docteur J. CHAUVERGNE a revu l'ensemble de la discussion et y a apporté d'utiles additions et corrections .

Enfin nous devons remercier, le Docteur M. DURAND qui a effectué les calculs statistiques, Monsieur L'HOSPITAL et le Service d'Exploitation des Informations ainsi que le Service des Archives de la Fondation Bergonié .

INTRODUCTION

Signalées dès 1832 par Sir Thomas HODGKIN au cours de la maladie qui recevra son nom, les manifestations hépatiques ont fait depuis l'objet de très nombreuses publications . Les séries les plus importantes ont été publiées par LEVITAN et coll. (1961) et BOURONCLE et coll. (1962) . En 1970, à la Fondation Bergonié, B. CHATELAIN consacre sa thèse à ce sujet, faisant le point des constatations de la littérature et jetant les bases de la conduite diagnostique qui a été suivie depuis .

Au cours de ces dernières années, différents auteurs ont étudié la maladie de Hodgkin dans ses localisations les plus rares, recherchant dans différents viscères la moindre cellule maligne, et la laparotomie exploratrice a été de plus en plus pratiquée . On s'est attaché à préciser le processus d'envahissement pour situer plus justement l'atteinte hépatique dans le contexte de la maladie .

Cette étude marque la fin d'une époque illustrée par une analyse des différents symptômes de l'atteinte hépatique hodgkinienne . Elle repose sur un nombre relativement réduit d'observations personnelles . Un recul supplémentaire aurait sans doute permis d'en réunir un nombre un peu plus élevé, mais le taux croissant des guérisons obtenues par les traitements actuels a toutes chances de rendre ces manifestations de plus en

plus rares . Elle met en place les fondements d'une réflexion sur la fiabilité des méthodes diagnostiques, sur la signification d'une localisation hépatique spécifique et sur les conséquences qui en découlent pour le traitement des malades . Notre intention est de préciser l'importance théorique et pratique de l'envahissement tumoral du foie, l'utilité de la connaître et la batterie des examens à mettre en jeu pour y parvenir .

PREMIERE PARTIE

METHODES D'ETUDES

Nous avons disposé pour cette étude de deux ordres de documents . Nous avons revu :

- d'une part, les publications parues à ce sujet dont certaines sont anciennes et dévaluées et dont d'autres, au contraire très récentes, apportent des renseignements encore fragmentaires ;
- d'autre part, une série d'observations recueillies à la Fondation Bergonié, dont nous allons détailler les caractéristiques .

I - DOSSIERS ETUDIES

Notre analyse porte sur une série de deux cents observations consécutives, recueillies à la Fondation Bergonié du 1er janvier 1960 au 31 juillet 1971 .

Pour ces deux cents observations, le diagnostic fut porté sur un document histologique indiscutable qui a permis d'établir -sauf dans six cas où le prélèvement fut insuffisant- une classification en fonction de la nomemclature proposée par LUKES (LUKES et BUTLER, 1966) et compatible avec la nomenclature internationale actuellement en vigueur (RAPPAPORT, 1966) cf. tableau I .

Le sexe et l'âge des malades étudiés sont indiqués sur la figure 1 .

TABLEAU I

Répartition des 200 observations en fonction des classifications histologiques

Nombre de cas	*Classification de Lukes*	*Nombre de cas*	*Classification internationale*
51	1 Forme lymphocytaire et/ou histiocytaire diffuse	55	Type I prédominance lymphocytaire
4	2 Forme lymphocytaire et/ou histiocytaire nodulaire		
39	3 Forme scléro-nodulaire	39	Type II scléro-nodulaire
59	4 Forme mixte	59	Type III mixte
17	5 Forme fibreuse diffuse	41	Type IV déplétion lymphocytaire
24	6 Forme réticulaire		
6	Inclassable		

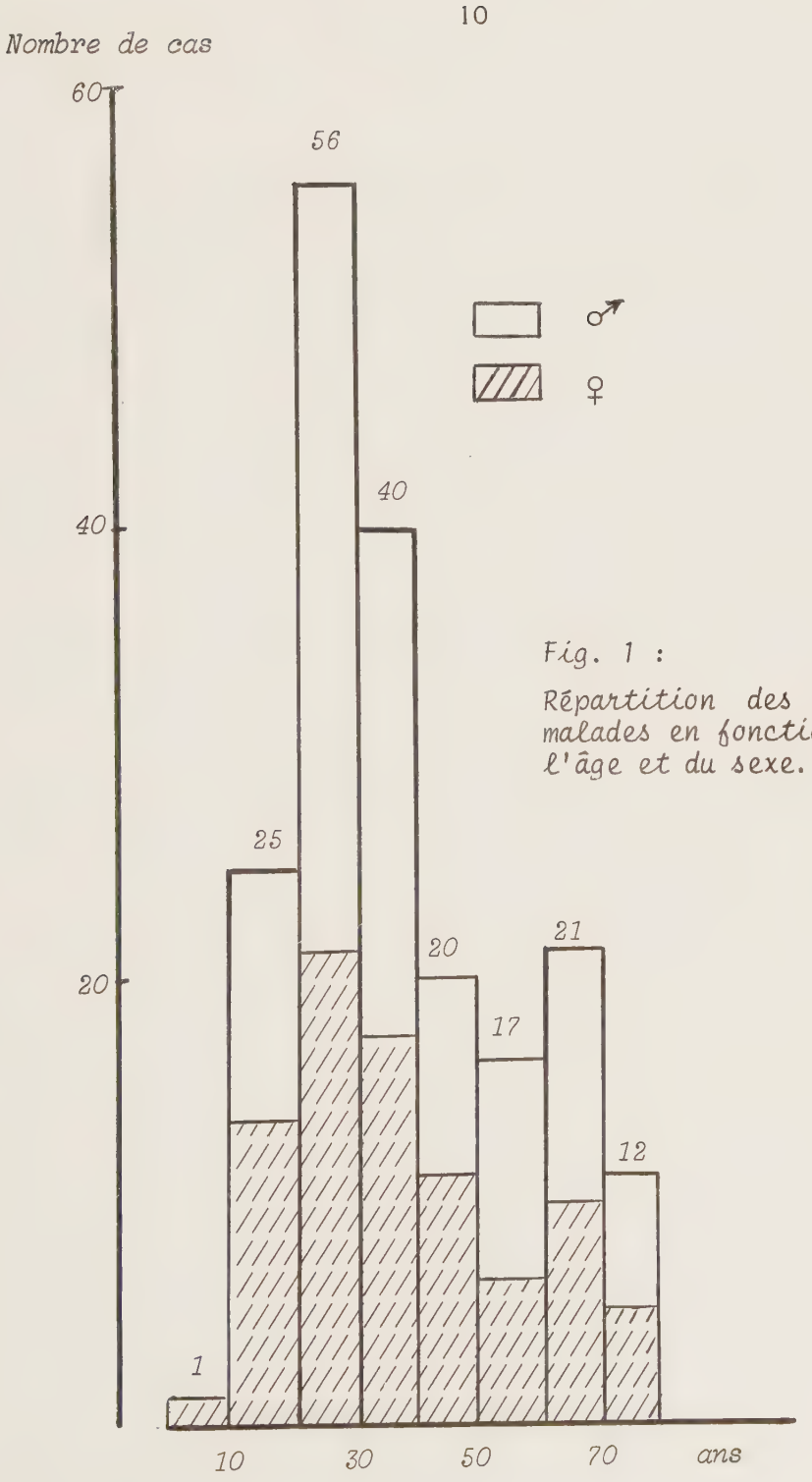

Fig. 1 :
Répartition des 200 malades en fonction de l'âge et du sexe.

A la date d'exploitation de ces dossiers , les 200 malades totalisaient une durée d'évolution de 8258 mois, correspondant à une moyenne de 42 mois par malade, avec des extrêmes allant de 12 ans pour le malade le plus ancien et toujours vivant, à un an pour les malades les plus récents . 79 malades étaient décédés après une durée moyenne d'évolution de 24 mois . Parmi les 121 vivants, 22 étaient en phase visible de leur maladie, 99 en rémission apparemment complète, 36 après une ou plusieurs rechutes, 63 sans rechute après la phase évolutive et le traitement initiaux, avec un recul d'observation moyen de 44 mois .

L'allure évolutive a été considérée comme lente dans 123 cas, rapide dans 73 cas et n'a pu être précisée dans 4 cas .

Le stade initial de la maladie, selon la classification de PARIS - RYE est indiqué par le tableau II, (page suivante) .

TABLEAU II

Répartition des 200 observations en fonction du stade clinique

Extension tumorale \ Signes généraux	A	B	Non précisés	Total
I	50	5	2	57
II	45	17	-	62
III	27	35	-	62
IV	5	8	3	16
Non précisés	1	-	2	3
Total	128	65	7	200

II - EXPLORATIONS HEPATIQUES

A / SURVEILLANCE CLINIQUE REGULIERE

Ces 200 malades ont plus spécialement fait l'objet d'une étude selon les principaux caractères sémiologiques de la glande hépatique : flèche hépatique avec débord sous-costal, consistance, sensibilité, état du bord inférieur . Un schéma matérialise les résultats de cet examen et constitue une base de comparaison indispensable pour la suite de l'évolution . La surveillance clinique est menée aussi régulièrement que le permet l'organisation d'un Centre Anti-Cancéreux . Elle a été effectuée jusqu'au décès des malades ou , pour les malades toujours en vie, jusqu'au 31 juillet 1972 .

B / SURVEILLANCE BIOLOGIQUE

Elle a été réalisée, à titre systématique dans le bilan initial puis à chaque phase évolutive, à la demande lors de l'apparition d'une pathologie nouvelle . Elle comporte une étude des différentes fonctions hépatiques . Outre la vitesse de sédimentation, l'électrophorèse, les tests de floculation, les taux de prothrombine et de proconvertine, on a recherché surtout, une rétention et une cytolyse . Le syndrome de rétention a comporté les dosages de la bilirubine libre et conjuguée, des phosphatases alcalines, du cholestérol libre et estérifié . La cytolyse a été explorée essentiellement par les transaminases glutamo-oxaloacétique et glutamopyruvique . Chez 70 malades, 200 dosages couplés de la lacticodéshydrogénase, de l'ornitylcarbamyltransférase (OCT) et de la guanase ont été pratiqués dans le laboratoire du Professeur J. J. DUBARRY . Nous n'avons jamais pratiqué les épreuves de traversée, d'ailleurs pour GIVLER et coll. (1971) , l'épreuve à la BSP est la moins spécifique .

C / SCINTIGRAPHIE

Effectuées chez 47 malades, avec l' Au 198, elles ont comporté une étude tridimensionnelle de la glande hépatique . Laissant de côté les anomalies positionnelles et morphologiques, nous avons étudié les anomalies structurales (FAUVERT et coll., 1971) .

D / ARTERIOGRAPHIE

Elle fut pratiquée une fois par la méthode de Seldinger avec cathétérisme du tronc cœliaque et de la mésentérique supérieure .

E / ETUDE HISTOLOGIQUE

Le prélèvement hépatique a été pratiqué 31 fois dans l'ensemble des 200 observations ; à la demande : 6 fois à l'aiguille de Wim Silverman, 2 fois sous contrôle laparoscopique, 2 fois lors de laparotomie et 17 fois au cours d'autopsie .

III - EXPLOITATION DES DOSSIERS

A / PHASE D'ANALYSE

Les 200 dossiers mis à notre disposition ont été exploités suivant un document normalisé et codifié, établi à l'avance et réunissant les différents éléments intéressants . Pour l'utilisation objective des données biologiques des seuils ont été fixés . Nous donnons ci-après la liste des caractères étudiés et les codes numériques associés .

O M

Fiche n°	1 ⌊_⌊_⌋ 2
N° dossier	3 ⌊_⌊_⌊_⌊_⌊_⌊_⌋ 8
Sexe M (1), F (2)	9 ⌊_⌋
Age	10 ⌊_⌋

ARACTERES GENERAUX :

F. histologique : L. et H. diffuse (1), nodulaire (2), scléro-nodulaire (3), mixte (4), fibreuse (5), réticulaire (6), inclassable (7)	11 ⌊_⌋
Durée totale d'évolution	12 ⌊_⌊_⌊_⌋ 14
au 31.7.72 malade DCD (0), vivant malade (1), vivant sain après rechute (2), sans rechute (3)	15 ⌊_⌋
Stade clinique initial : A (0), B (1), n.p. (9)	16 ⌊_⌋
I (1), II (2), III (3), IV_1 (4), IV_2 (5), n.p. (9)	17 ⌊_⌋
Allure évolutive : lente (1), rapide (2), n.p. (9)	18 ⌊_⌋
Fièvre : non (0), oui : avant localisation hépatique (1), simultanée (2), ultérieure (3), indépendante (4)	19 ⌊_⌋
délai fièvre - localisation hépatique	20 ⌊_⌊_⌋ 21

L I N I Q U E :

SF : néant (0), douleur hypochondre D (1), nausées-vomissements (2), autres (4)	22 ⌊_⌋
Hépatomégalie : non (0), oui (1), douteuse (2), n.p. (9)	23 ⌊_⌋
debord sous-costal	24 ⌊_⌋
flèche hépatique	25 ⌊_⌊_⌋ 26
Splénomégalie : non (0), oui antérieure (1), simultanée (2), ultérieure (3), indépendante (4)	27 ⌊_⌋
debord sous-costal	28 ⌊_⌋
flèche splénique	29 ⌊_⌊_⌋ 30
Ictère : non (0), oui : discret (1), franc (2)	31 ⌊_⌋

Ascite : non (0), oui avec cytologie non faite (1), négative (2), positive (3) — 32 ⌊_⌋

ARACLINIQUE :

Biologie : syndrome inflammatoire 0 1 2 3 — 33 ⌊_⌋

insuffisance cellulaire 0 1 2 3 — 34 ⌊_⌋

cytolyse 0 1 2 3 — 35 ⌊_⌋

cholestase bilirubine 0 1 2 3 — 36 ⌊_⌋

phosphatases alcalines 0 1 2 3 — 37 ⌊_⌋

Scintigraphie : non faite (0), unique (1), multiple (2), normale (1), lacunaire (2), augmentation homogène (3), hypofixation G (4), hypofixation D (5) — 38 ⌊_⌋ 39 ⌊_⌋

Artériographie : non faite (0), normale (1), anormale (2) — 40 ⌊_⌋

Histologie : non faite (0), faite de vivo (1), post-mortem (4), normale (1), anormale non spécifique (2), spécifique probable (3), certaine (4) — 41 ⌊_⌋42

Contexte inflammatoire 0 1 2 3 — 43 ⌊_⌋

Hémoglobine 1 2 3 — 44 ⌊_⌋

Coombs : non fait (0), négatif (1), IgA (2), IgG (4), IgM (8), C' (16), auto-anticorps non fait (0), négatif (1), positif (2) — 45 ⌊_⌋46 47 ⌊_⌋

C O N C L U S I O N S :

Aucune anomalie (0), anomalie n.p. (1), liée au traitement (2), à une surinfection (4), à une maladie intercurrente (8), à un envahissement spécifique (16) — 48 ⌊_⌋49

Délais diagnostic - localisation hépatique — 50 ⌊_⌋52

diagnostic - autre anomalie — 53 ⌊_⌋55

EVOLUTION ULTERIEURE :

Traitement : néant (0), chimiothérapie (1), radiothérapie (2), autre (4) — 56 ⌊_⌋

Effet :	nul (0), défavorable (1), favorable (2)	57 ⌴
Evolution :	favorable durable (0), temporaire (1), défavorable (2), létale (4)	58 ⌴

B / PHASE DE SAISIE DE L'INFORMATION

Les informations retenues dans le document normalisé ont été traduites sur une carte perforée à 80 colonnes . Chaque dossier se présente sous la forme d'une série de 57 chiffres ; les 10 premiers servent à l'identification du malade, les 47 suivants sont une transcription en langage codé des divers éléments retenus dans le dossier normalisé . L'ensemble des dossiers ainsi codés constitue le fichier qui sera ultérieurement exploité .

C / PHASE D'EXPLOITATION DE L'INFORMATION

Ce fichier constitué de 200 cartes perforées a été exploité par une trieuse IBM 83 .

DEUXIEME PARTIE

RESULTATS

I - CRITERES

Les critères permettant d'affirmer l'existence d'une localisation hodgkinienne dans le foie ne sont ni précis ni tangibles .

Une hépatomégalie constatée cliniquement est un élément de présomption d'autant plus fort que l'anomalie est importante (LEVITAN et coll., 1961) . Aucun élément biologique n'est caractéristique ; il semble cependant que l'élévation des phosphatases alcalines soit, comme pour d'autres néoplasies secondaires du foie, un caractère assez évocateur (GIVLER et coll., 1971) . La scintigraphie montre des anomalies variables, mais la présence d'une lacune, si elle est indiscutable, correspond toujours à une infiltration tumorale (LIPTON et coll., 1971) . Les arguments anatomiques et histologiques sont les plus importants, que l'on constate des tâches blanchâtres à la surface du foie ou des nodules à la coupe qui, histologiquement, correspondent à une infiltration spécifique . Mais, là aussi, à côté d'aspects anatomo-pathologiques évidents, il existe divers aspects granulomateux, qui sans permettre d'affirmer absolument l'infiltration hodgkinienne permettent de la suspecter probablement à son début .

Nous avons exigé pour retenir une infiltration spécifique du foie un ou deux des éléments caractéristiques mentionnés : soit une lacune nette en scintigraphie, soit une affirmation anatomique indiscutable . En conséquence, il est probable, comme nous le verrons , que nous avons négligé des malades chez lesquels existait une localisation hépatique qui n'a cependant pu être affirmée avec certitude faute d'exploration adéquate ou par défaut de renseignements que pouvaient fournir les explorations pratiquées . Ces observations ne pouvaient être ni introduites directement dans notre étude, ni négligées .

Nous avons par ailleurs exclu toute manifestation ictérique dans le mécanisme de laquelle entrait uniquement une compression du pédicule hépatique par des ganglions envahis .

Ces données étant précisées, nous allons détailler les résultats de notre enquête en les confrontant au fur et à mesure par commodité et pour la clarté de l'exposé, aux données de la littérature .

II - CIRCONSTANCES DE SURVENUE

A / FREQUENCE

Sur les 200 observations étudiées, nous avons retenu 40 cas avec anomalies hépatiques . De celles-ci nous avons individualisé 20 localisations hépatiques spécifiques certaines de la maladie de Hodgkin . Les autres manifestations hépatiques non spécifiques se différencient en :

- 6 surinfections par hépatite virale,
- 6 maladies intercurrentes,
  - . 3 stéatoses hépatiques,
  - . 2 foies cardiaques,
  - . 1 métastase hépatique d'un carcinome anaplasique,

- 1 manifestation liée au traitement : hépatite toxique probablement médicamenteuse , enfin ,
- 7 localisations non précisées où les examens complémentaires n'ont pu être faits et où le doute d'une localisation hodgkinienne spécifique existe .

En moyenne, il s'est écoulé 28,5 mois entre le diagnostic de la maladie et celui de la localisation hépatique spécifique (sur l'ensemble des 79 malades décédés, la période écoulée entre le diagnostic de la maladie et la mort du patient est en moyenne de 24 mois) .

Pour situer dans le contexte pathologique de cette maladie, les manifestations hépatiques, nous avons étudié le délai s'étendant du diagnostic de la maladie à la découverte d'une autre localisation extra-ganglionnaire non hépatique (viscérale, osseuse ...) . Nous l'avons trouvé en moyenne de 32,6 mois, un peu plus important que le délai de survenue d'une atteinte hépatique . Ceci est en accord avec les constatations de GIVLER et coll., (1971) pour lesquels le foie est à l'autopsie le 4ème organe atteint par la maladie, uniquement dépassé par ganglions, rate, moelle osseuse . Les données de la littérature sont résumées dans le tableau III qui ne considère que le contrôle autopsique . Tous les auteurs remarquent la survenue tardive, en même temps que de multiples autres déterminations viscérales (HOSTER et coll., 1948; LEVITAN et coll., 1961) .

(voir tableau III page suivante)

TABLEAU III

Fréquence des localisations hépatiques à l'autopsie

Références	Malades étudiés	Ensemble des manifestations hépatiques	AUTOPSIES	
			Nombre de malades	Localisation spécifique
LEVITAN et coll. (1961)	975	300	112	74
BOURONCLE et coll. (1962)	615	83	55	42
GIVLER et coll. (1971)	168	-	115	73
BARGE et POTET (1971)	-	22	8	6
Fondation Bergonié (1972)	200	40	10	8

B / AGE ET SEXE

Dans nos observations, nous ne rencontrons pas de classe d'âge privilégiée comme l'ensemble des auteurs.

Les constatations concernant le sexe sont résumées dans le tableau IV . Nous avons constaté comme ABBATUCCI et BEATTY (1953) une survenue plus fréquente chez l'homme que chez la femme (χ^2 significatif $0,02 < p < 0,05$) . Cependant de plus grandes séries (LEVITAN et coll., 1961) ne trouvent pas d'influence du sexe .

(voir tableau IV page suivante)

TABLEAU IV

Répartition du sexe
des atteintes hépatiques spécifiques

Références	Hommes	Femmes	Total
LEVITAN et coll. (1961)	50	24	74
BOURONCLE et coll. (1962)	59	24	83
Fondation Bergonié (1972)	16	4	20

C / TYPE HISTOLOGIQUE

Nous avons étudié l'influence du type histologique sur la fréquence des localisations hépatiques et leur délai de survenue (tableau V) . Nous retrouvons le caractère péjoratif avec la rapidité de l'évolution pour les formes à déplétion lymphocytaire .

Dans la littérature, il n'existe pas d'études portant sur ce point car l'influence de la forme histologique n'a pu être étudiée correctement avec l'ancienne classification de JACKSON et PARKER (1947) ; en effet 9 cas sur 10 appartiennent au groupe granuloma .

(voir Tableau V page suivante)

TABLEAU V

Localisations hépatiques et leur délai de survenue en fonction du type histologique

Type histologique	*Total des malades*	*Localisations hépatiques*	*Délais de survenue moynne*
I	55	6	43 mois
II	39	4	38,7 mois
III	59	6	27,7 mois
IV	41	4	20,2 mois
Inclassables	6	-	-
Total	200	20	28,5 mois

D / STADE DE DEPART

Nous avons considéré, en utilisant la classification de PARIS-RYE , le nombre d'atteintes hépatiques spécifiques et leur délai de survenue en fonction du stade de départ de la maladie , tableau VI .

Deux constatations nous semblent importantes :

- la fréquence et la rapidité d'installation d'une atteinte hépatique spécifique croissant avec l'extension de la maladie ,
- l'existence de signes généraux augmente, de façon statistiquement significative , $\alpha < 0{,}001$, la fréquence des localisations spécifiques et raccourcit le délai de leur survenue .

Nous n'avons pas trouvé d'étude dans la littérature se rapportant à ces constatations .

(voir Tableau VI page suivante)

TABLEAU VI

Localisations hépatiques
selon la classification de PARIS - RYE

Stades	200 malades observés	20 localisations hépatiques spécifiques	Délais de survenue moyenne
I	57	5	50,6 mois
II	62	2	42,5 mois
III	62	12	27,3 mois
IV	16	1	1 mois
Inclassables	3	-	-
A	128	9	61, mois
B	65	11	10, mois
Inclassables	7	-	-

III - ANATOMO-PATHOLOGIE

A / ETUDE MACROSCOPIQUE

1°- Nos 20 observations d'envahissement spécifique .

Nous avons pu étudier 11 fois l'aspect macroscopique du foie :

- 8 fois par autopsie,
- 1 fois par laparotomie,
- 2 fois par laparoscopie,

la glande hépatique est apparue :

- 3 fois avec un piqueté blanc,
- 4 fois avec un ou des nodules blancs,
- 3 fois avec une zone blanchâtre plus importante,
- 1 fois normale avec présence d'un nodule hodgkinien à la coupe .

le foie pesait en moyenne 2 kg avec des valeurs extrêmes allant de 1,5 kg à 2,7 kg.

2°- Dans la littérature .

Ces constatations correspondent à ce qui a été antérieurement décrit . Le poids est en général modérément augmenté de 1,5 à 3 kg dans 3/4 des cas, ne dépassant 3 kg que dans 17 % des envahissements spécifiques pour BOURONCLE et coll. (1967), qui notent qu'il est moins volumineux en cas de cholostase extra-hépatique .

Il existe en général un envahissement des deux lobes, mais le lobe gauche serait plus souvent envahi en cas d'atteinte digestive massive (LEVITAN et coll., 1961) .

Les aspects extérieurs et à la coupe sont polymorphes . Le piqueté blanchâtre témoignant d'une infiltration diffuse est retrouvé 3 fois sur 8 par RIOU (1968), 64 fois sur 74 par LEVITAN et coll. (1961) . Dans d'autres cas, de nombreux petits nodules sont dispersés dans toute la glande, 4 cas pour RIOU (1968), 8 cas pour LEVITAN et coll. (1961) . Plus rarement, formation de zones, procédant en général de la coalescence de nodules élémentaires de plusieurs centimètres de diamètre et correspondant presque toujours à des formes sarcomateuses (LEVITAN et coll., 1961) . Dans une étude plus récente, et pour comparer directement une série d'autopsies à la nôtre, GIVLER et coll. (1971) sur 115 autopsies trouvent 73 fois une atteinte hépatique hodgkinienne (63 %): 12 fois sans infiltration importante, 3 fois une atteinte diffuse à travers un stroma fibreux, 54 fois avec un ou plusieurs nodules de taille variable, 4 fois avec un large envahissement à travers le diaphragme à partir de vastes masses pleurales . Enfin en France, l'étude de BARGE et POTET (1971) porte sur 8 autopsies où ils retrouvent 6 fois une atteinte hépatique hodgkinienne : 2 fois il s'agit de nodules et 4 fois d'une atteinte diffuse et massive du parenchyme hépatique .

B / MICROSCOPIE

Notre étude ne s'est pas attachée à l'aspect microscopique des lésions hodgkiniennes hépatiques et nous nous réfèrerons seulement aux données de la littérature .

Les auteurs se servent de la classification de JACKSON et PARKER (1947) en paragranuloma, granuloma et sarcoma et non de celles de LUKES, qu'il peut être d'ailleurs difficile, sinon impossible, d'établir sur de petits infiltrats tumoraux . Les aspects de paragranuloma ne sont jamais rencontrés .

Ceux de granuloma sont les plus fréquents 50/74 pour LEVITAN et coll. (1961) . Les nodules granulomateux variables dans leur composition sont ubiquitaires mais siègent de façon préférentielle au niveau des espaces portes le long desquels ils peuvent s'étendre pour donner des images en raquette (CHEVALIER et J. BERNARD, 1932), réalisant ainsi une véritable portite granulomateuse (HUGONOT et coll., 1964) . Ils ont la composition polymorphe de tout granulome hodgkinien qui associe aux cellules réticulaires malignes, des polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, des histiocytes et des cellules lymphoïdes (lymphocytes, plasmocytes) .

GIVLER et coll. (1971) constatent dans la majorité des cas une fibrose diffuse, une cellularité modérée avec déplétion lymphocytaire qui peut s'expliquer par la survenue de ces localisations à un stade avancé de la maladie, où s'observe d'une façon générale une déplétion lymphocytaire .

Les cellules de Sternberg sont en nombre variable ; GIVLER et coll. (1971) ont observé ces cellules à l'état libre dans les sinusoïdes hépatiques chez quelques patients et deux fois dans la lumière d'une branche de la veine porte .

L'architecture des lobules hépatiques n'est pas notablement perturbée . Une fibrose importante peut s'associer à ces nodules granulomateux et l'on peut alors observer une prolifération manifeste des canaux biliaires (GIVLER et coll., 1971). Parfois, si elle est très importante, elle peut simuler une gomme (POPPER et SCHAFFNER, 1957) .

L'aspect sarcomatoïde est beaucoup plus rare, 18 cas sur 74 pour LEVITAN et coll. (1961), 2 cas sur 9 biopsies positives pour GIVLER et coll. (1971) . Il peut s'observer pour des maladies qui avaient été précédemment étiquetées granuloma, illustrant ainsi l' évolution naturelle vers une plus grande malignité . Dans ces cas, l'atteinte est plus massive et diffuse, il existe une nette tendance à détruire le parenchyme hépatique et à envahir vaisseaux et canalicules biliaires .

Quel que soit l'aspect de l'infiltration spécifique, on observe fréquemment des lésions associées dans le parenchyme voisin . Les signes de souffrance cellulaire (aspect brumeux du cytoplasme, diminution du glycogène et de la colorabilité et, à un stade plus avancé stéatose, vacuolisation ballonisante) ne paraissent pas dépendre de l'infiltration hodgkinienne, car ils s'observent avec la même fréquence en son absence (LEVITAN et coll., 1961) . Une nécrose peut être observée ; GIVLER et coll. (1971) l'ont trouvée particulièrement évidente dans les infiltrats hodgkiniens qui étaient soit de nature sarcomateuse, soit de taille macronodulaire . Il peut également exister une rétention pigmentaire intra-cellulaire .

Lésions associées : LEVITAN et coll. (1961) ont observé dans 3/4 des cas autopsiés, des lésions non spécifiques du parenchyme hépatique, qui existent isolément aussi bien qu'en association avec une infiltration spécifique et paraissent donc indépendantes de cette dernière .

Il peut s'agir de stéatose qui suggère l'intervention de facteurs nutritionnels, métaboliques ou toxiques et serait favorisée par une atteinte pancréatique concomitante . L'hémosidérose se voit surtout chez les sujets polytransfusés . La fibrose portale peut relever de plusieurs causes et être responsable d'hypertension portale. Enfin, on note assez souvent une congestion passive du foie qui, en dehors de toute insuffisance cardiaque ou hypertension portale, s'explique mal . En fait, ces congestions tissulaires ont été évoquées par M. C. BREVIERE (1970) comme constituant une analogie avec ce que l'on observe au cours des réactions tuberculiniques et pourraient relever d'une réaction générale d'hypersensibilité retardée due au passage sanguin de cellules antigéniques. Exceptionnellement, peut s'observer une amylose hépatique (CROUZON et coll., 1927 ; KILBURN , 1958) qui a pu être rendue responsable d'ictère (BEATTY, 1954) .

Pour terminer cette étude, il nous faut parler des lésions polymorphes n'associant pas la présence de cellules de Sternberg. BARGE et POTET (1971) sur 26 ponctions systématiques chez 24 malades trouvent 10 fois un aspect très polymorphe, dépourvu de cellules de Sternberg et associant une stéatose modérée en petits foyers, un infiltrat cellulaire polymorphe et une hyperplasie diffuse des cellules de Küpffer .

Ces lésions ont été trouvées aussi dans les études comportant une laparotomie exploratrice : PROSNITZ et coll. (1972) font état de remaniements granulomateux chez les 40 malades opérés dont aucun n'a le foie envahi ; ZAREMBOK et coll. (1972) constatent un remaniement non spécifique chez 5 des malades opérés dont un seul a le foie envahi ; RAKOTOARIMANANA et coll. (1970) signalent des remaniements non spécifiques chez 9 des 14 malades opérés dont aucun n'a d'envahissement hépatique . OEHLER et DISCHLER (1972) trouvent chez 116 patients sur 161 une réaction mésenchymateuse variable : activation diffuse du système réticulo-endothélial, granulome histiocytaire et, à un degré plus important, présence de nombreux éosinophiles et de cellules réticulaires atypiques (type III) . Les 24 localisations hépatiques hodgkiniennes sont en général accompagnées d'une réaction de type III qui peut manifester soit une forme d'évolution, soit une réaction non spécifique . Ces auteurs ne notent pas de corrélation entre la réaction mésenchymateuse et la forme histologique de la maladie de Hodgkin .

GIVLER et coll. (1971) pensent qu'il est plus approprié de désigner les lésions fibreuses et polymorphes comme s'accordant au diagnostic mais non comme réellement témoin d'une atteinte hodgkinienne . Ils réservent le diagnostic de certitude pour les lésions contenant des cellules de Sternberg ou les variantes mononucléées de celles-ci dans le cas de Hodgkin certain .

Au total pour LUKES (1971), l'étude histologique du foie donne trois types de lésions :

- une maladie de Hodgkin avec ses 4 types histologiques,
- un granulome d'origine incertaine rapporté par KADIN et coll. (1971),
- une infiltration lymphocytaire portale avec prolifération des canalicules biliaires d'origine mal connue .

IV - PHYSIO-PATHOLOGIE

Délibérément nous écarterons les localisations hépatiques isolées ou nettement prépondérantes où la dégénérescence paraît s'être faite initialement aux dépens des éléments réticulaires du tissu hépatique ; dans nos observations, un seul cas peut appartenir à cette hypothèse, mais aucun élément ne nous permet de l'affirmer (voir thèse CHATELAIN, 1970) .

Fidèle au vieux concept de maladie de système, HIGGINS (1968) pense que l'atteinte hépatique est liée à une dégénérescence sur place des cellules de Küpffer et des cellules mésenchymateuses .

En fait, il apparaît actuellement que la maladie de Hodgkin comporte dans la plupart des cas un début localisé et ultérieurement un processus métastatique qui peut emprunter différentes voies (LAGARDE et coll. 1971) .

1°- L'extension par voie lymphatique, prédominante dans la maladie de Hodgkin, peut ici s'effectuer à contre-courant de proche en proche (ROSENBERG et KAPLAN 1966) . Pour ces auteurs, une atteinte des ganglions spléniques signerait une atteinte

hépatique . Dans nos observations, nous n'avons pu contrôler cette hypothèse . Dans l'étude de GIVLER et coll. (1971), les ganglions lymphatiques abdominaux furent biopsiés lors des splénectomies . Un ou plusieurs ganglions abdominaux étaient atteints chez 3 des 4 patients à biopsie hépatique positive et 8 des 31 patients à biopsie négative .

2°- La propagation par contiguïté n'a pas été observée dans notre série . GIVLER et coll. (1971) constatent 4 fois un large envahissement hépatique à travers le diaphragme à partir de vastes masses pleurales .

3°- La propagation par voie sanguine : C'est elle qui paraît actuellement la plus importante pour rendre compte des localisations hodgkiniennes dans le foie . A cet égard la rate occupe une place privilégiée de par sa position anatomique en amont du courant portal . Dès 1911, ZIEGLER avait remarqué que le foie est rarement envahi si la rate est intacte . En 1961, sur 112 autopsies, LEVITAN et coll. objectivent une atteinte hépatosplénique dans 78,4 % des cas . La pratique de laparotomie exploratrice, à titre systématique dans certains services a confirmé cette notion . En 1969, GLASTEIN et coll. estimaient un envahissement hépatique très probable à partir de la constatation d'un envahissement splénique . Depuis, différents travaux sur les laparotomies exploratrices ont été publiés (Tableau VIII) et il n'y a jamais été constaté d'envahissement hépatique sans envahissement splénique .

Dans nos observations, nous retrouvons les données de la littérature . Quatorze splénomégalies sont retrouvées sur les 20 observations d'envahissement hépatique spécifique, 13 fois dès l'examen clinique, 1 fois lors de l'autopsie . Dans les 6 observations restantes , 5 autopsies ont été pratiquées et la rate n'a pas été trouvée envahie, mais l'étude du parenchyme splénique ne fut pas systématique . La constatation clinique de la splénomégalie n'a jamais été ultérieure au diagnostic de localisation hépatique spécifique, elle est le plus souvent antérieure (8 fois), simultanée (5 fois) .

La rate est donc très souvent envahie (d'ailleurs la splénomégalie est un signe cardinal de l'affection, signalée dès 1832 par Thomas HODGKIN),et ainsi la glande hépatique en aval immédiat subit l'invasion des cellules malignes issues de la rate . RAPPAPORT et coll. (1971) ont constaté qu'un envahissement vasculaire dans la rate hodgkinienne augmente les risques de localisation hépatique . Mais pourquoi la rate est-elle envahie? Pour la plupart des auteurs, elle est assimilée à un ganglion et son atteinte se ferait par voie lymphatique . Pour TEILLET (1970) de même que pour LAGARDE et coll. (1971), la rate se rapproche plus d'un viscère que d'un ganglion et son envahissement correspond à une atteinte hématogène.

DUHAMEL et coll.(1971) apportent dans le même sens des arguments d'un autre ordre : ils ont constaté une atteinte hépatique chez 5 des 7 malades présentant un envahissement de la moelle (que les cellules néoplasiques atteignent par voie sanguine) et chez seulement 1 des 11 malades avec une atteinte osseuse (qui résulte en général d'une propagation par contiguïté) . Ils constatent en outre que l'atteinte médullaire s'associe à la présence de signes généraux, comme l'atteinte hépatique dans notre série . Ceci nous a conduit à étudier particulièrement la fièvre, témoin du passage des cellules néoantigéniques dans le sang circulant selon l'interprétation de HOERNI et coll. (1971) . Nous l'avons trouvée dans les 20 observations de localisation hépatique spécifique . Dix-neuf fois, elle s'est installée dans un délai de 2,6 mois

en moyenne, avant la localisation hépatique et une fois il ne fut pas possible de déterminer si elle était précessive ou simultanée . Jamais l'hyperthermie ne s'est installée ultérieurement à une localisation hépatique . Ceci explique certainement l'importance des signes généraux dans la constitution et surtout le délai de survenue d'une localisation hépatique . Cette importance des signes généraux et surtout de la fièvre est également soulignée par GIVLER et coll. (1971) : les signes généraux sont présents dans 39 % des cas où la biopsie est douteuse et 88 % alors que la biopsie est positive (7 sur 8 patients). De même KADIN et coll. (1971) ont trouvé le foie envahi une seule fois en l'absence de signes généraux . Cette propagation des cellules malignes par voie sanguine explique que l'atteinte hépatique n'est pas exclusive et s'accompagne d'atteinte osseuse ou viscérale (4 observations dans notre série) .

Au total, deux données nous semblent importantes :

- d'une part le rôle de l'envahissement splénique qui, en amont du foie, libère dans le courant portal des cellules malignes vers la glande hépatique,
- d'autre part la constatation de la fièvre qui signe un passage de cellules réticulaires malignes dans le torrent circulatoire avec survenue ultérieure de métastases, en particulier hépatiques .

V - ASPECTS CLINIQUES

A / LES SIGNES FONCTIONNELS

1°- Dans nos 20 observations

- 6 fois, il n'y avait aucun signe fonctionnel,
- 9 fois, existait une douleur thoraco-abdominale droite, de type biliaire,
- 8 fois, des signes fonctionnels imprécis étaient présents : nausées, vomissements,ballonnement abdominal .

Dans les 180 observations restantes, la douleur a été trouvée une fois dans une hépatite virale, une fois lors d'une maladie intercurrente (foie cardiaque) et une fois alors que l'anomalie hépatique n'est pas précisée.

La douleur thoraco-abdominale droite de type biliaire semble un bon signe de localisation spécifique mais inconstant et non spécifique .

2°- Dans la littérature

- la douleur abdominale droite est présente dans l'observation de BOUREL et coll. (1968) sur une forme aiguë hépatomégalique de Hodgkin .
- par opposition, LEVITAN et coll. (1961) trouvent les douleurs abdominales dans 18,4 % des cas sans anomalie hépatique et 12,2 % des cas avec anomalie hépatique .

B / L'HEPATOMEGALIE

1°- Dans notre série

Sur 20 observations, nous avons observé 14 hépatomégalies avec une flèche hépatique moyenne de 15,6 cm et un maximum de 22 cm. Dans les 6 autres observations, le foie a été considéré comme douteux .

L'ascite accompagne 4 fois l'hépatomégalie et une fois alors que celle-ci est douteuse .

Une splénomégalie accompagnait 9 fois l'augmentation du volume hépatique et était connue 6 fois avant la découverte du gros foie .

Dans l'ensemble des autres observations, nous trouvons :

- 6 hépatomégalies dans les 7 maladies intercurrentes,
- 2 fois dans les 6 hépatites virales,
- 4 fois alors que l'anomalie est non précisée,
- 7 fois sans aucune anomalie .

2°- Dans la littérature

L'hépatomégalie a été observée dans la moitié des cas par WALLHAUSER (1933), chez un quart des malades dans l'étude de ULTMANN et coll. (1966), chez 63 % des malades d'ABBATUCCI et BEATTY (1953) . Pour LEVITAN et coll. (1961) 94,6 % d'hépatomégalie lors des manifestations hépatiques hodgkiniennes et 76,4 % alors qu'il n'y a pas d'anomalie hépatique spécifique . GIVLER et coll. (1971) étudient 64 patients chez lesquels ils pratiquent une biopsie . Ils observent 18 hépatomégalies sur 45 malades dont la biopsie est négative et 12 hépatomégalies chez 19 malades dont la biopsie est positive ou douteuse . Pour les statistiques qui n'en font pas mention, cette hépatomégalie n'est pas toujours due à un infiltrat et peut correspondre à des lésions histologiques non spécifiques . Elle est en général ferme ,

peut être régulière ou bosselée . Elle s'accompagne d'ascite 11 fois/62 pour JACKSON et PARKER (1947) et 7 fois/12 pour LENG-LEVY et coll. (1966) .

Au total la découverte d'une hépatomégalie est un bon signe de suspicion d'atteinte hépatique, surtout si elle est associée à une douleur thoraco-abdominale droite .

C / L'ICTERE

1°- Dans nos observations

Nous avons relevé 15 ictères dont 7 sont spécifiques de la maladie de Hodgkin .

- Cliniquement : les 7 ictères ont été précédés 4 fois de douleurs abdominales . Ils s'accompagnaient 6 fois d'une hépatomégalie franche, 1 fois douteuse, 7 fois d'une splénomégalie, 2 fois d'une ascite .

- Sur le plan biologique : nous nous limitons ici au syndrome rétentionnel, les phosphatases alcalines sont augmentées : 3 fois entre 20 et 30 U. Bodansky, 2 fois entre 30 et 50 U. Bodansky, 2 fois supérieures à 50 U. B.

L'ictère, seule manifestation spécifique, est apparu en moyenne 3 mois avant le décès du malade .

2°- Dans la littérature

L'ictère peut apparaître isolément ou être associé à l'hépatomégalie . Les études les plus circonstanciées, en particulier celles de LEVITAN et coll. (1961) qui porte sur 875 sujets et BOURONCLE et coll. (1962) qui porte sur 615 cas, évaluent la fréquence de cet ictère à 13,3 % et 13,4 % . Dans la moitié des cas, il s'agit d'un ictère discret avec un taux de bilirubinémie inférieur

à 60 mg (LEVITAN et coll., 1961) . Son intensité est variable, il dure quelques jours à 51 semaines avec une médiane de deux mois dans la série de BOURONCLE et coll. (1962) . Il peut s'accompagner d'un prurit dont il est parfois difficile de préciser l'origine, d'ascite dans 1/3 des cas, d'œdème et de troubles digestifs divers . Il survient à la période terminale de la maladie dans 89,7 % des cas (LEVITAN et coll., 1961) et peut présenter les caractères d'un ictère grave létal . Par ailleurs, l'atteinte biliaire peut être infra-clinique et ainsi sur les 115 rétentions biliaires notées par LEVITAN et coll. (1961), 13 seulement (11,2 %) étaient cliniquement évidentes . GIVLER et coll. (1971) ont rencontré 31 jaunisses à l'autopsie de 115 patients atteints de maladie de Hodgkin. Une localisation hépatique spécifique en était responsable 25 fois (11 fois intra-hépatique, 5 fois obstruction du tractus biliaire, 9 fois intra et extra hépatique) .

Le mécanisme de cet ictère relève de deux causes d'inégale fréquence . L'atteinte du foie par le processus malin qui, isolé représente 45 % des cas pour LEVITAN et coll. (1961), la compression du pédicule hépatique par une adénopathie qui représente seulement 3,5 % des cas, le reste étant dû à l'association des deux types de lésions . Selon BEATTY (1954), les formes ictériques de la maladie de Hodgkin se caractérisent par l'envahissement de la presque totalité des espaces portes et par la sclérose des nodules hodgkiniens qui provoque la compression des lobules voisins .

D / ASCITE

1°- Dans notre série

Sept ascites ont été diagnostiquées du vivant du malade, Cinq rentrent dans le cadre d'une atteinte hépatique spécifique . Elles ne furent jamais accompagnées d'œdème périphérique . Sur 4 examens cytologiques pratiqués :

- 1 fut positif,
- 3 furent négatifs .

2°- Dans la littérature

- LEVITAN et coll. (1961) trouvent 31,1 % d'ascite chez les malades porteurs d'une localisation hodgkinienne hépatique .

- SHALDON et SHERLOCK (1962) décrivent un cas avec hématémèse, ascite, fièvre et douleur articulaire. L'histologie révèle une fibrose portale . La thérapeutique symptomatique a entraîné la disparition des signes.

Des varices œsophagiennes rentrant dans cette pathologie ont été décrites (WEINBERG 1949, LEVITAN et coll., 1959, LIMA et coll., 1962) . L'hypertension portale peut être liée à l'infiltration hodgkinienne du parenchyme hépatique qui a été rendue responsable dans quelques cas (LIMA et coll., 1962 ; SHALDON et SHERLOCK, 1962) d'un bloc présinusoïdal affirmé par prises de pression in vivo . Elle peut aussi être d'origine sus-hépatique par compression de la veine cave inférieure par des adénopathies médiastinales (GARRET et GALL, 1953) ou en rapport avec une compression de la veine splénique par des ganglions hodgkiniens, beaucoup plus rarement avec son obstruction par un thrombus tumoral (BASCH et coll., 1968) . LENG-LEVY et coll. (1966) , dans leur étude sur les formes cœlomiques de la maladie de Hodgkin, étudient la cytologie des liquides . Pour eux, alors que la présence de cellules malignes dans le liquide pleural témoigne d'une atteinte secondaire de la séreuse, une cytologie positive dans le liquide d'ascite exprime une atteinte directe, primitive du péritoine . Ils signalent la rareté des polysérites .

VI - ASPECTS PARACLINIQUES

A / BIOLOGIE HEPATIQUE

1°- Dans nos observations

L'ensemble des résultats est exprimé dans le tableau VII . Dans l'étude de la cytologie, nous ne reproduisons pas les résultats du dosage de la lactico-déshydrogénase, de l'ornitylcarbamyltransférase (OCT) et de la guanase dont les variations ont toujours été en accord avec celles des transaminases .

(voir tableau VII page suivante)

TABLEAU VII

Biologie de l'atteinte hépatique

Biologie hépatique	*Atteinte spécifique*	*Atteinte non spécifique*	*Normal*	*Total des examens*
CYTOLYSE :				
- Transaminases :				
Normales	11	6	114	
entre 50 et 200	7	4	3	152
entre 200 et 500	2	5	0	
RETENTION :				
- Bilirubine :				
Normale	9	2	24	
entre 20 et 50	0	1	3	53
entre 50 et 100	1	4	0	
supérieure à 100	6	3	0	
- Phosphatases alcalines :				
Normales	4	6	110	
entre 10 et 30	10	3	4+	146
entre 30 et 50	4	3	0	
supérieures à 50	2	0	0	
INFLAMMATOIRES :				
- Tests de floculation : Normaux	16	13	119	
Perturbation faible	4	14	8	165
Perturbation moyenne	0	1	0	
INSUFFISANCE CELLULAIRE : Normale	8	5	113	
Faiblement perturbé	8	6	14	162
Moyennement perturbé	2	3	1	
Fortement perturbé	2	0	0	

+ Présence d'une atteinte osseuse hodgkinienne.

Quatre fois les phosphatases alcalines sont augmentées alors qu'il n'y a pas d'anomalie hépatique mais une localisation osseuse métastatique hodgkinienne.

Le syndrome inflammatoire n'a été étudié que par les tests de floculation . La possibilité d'une hypogammaglobulinémie survenant comme les manifestations hépatiques à la période terminale de la maladie (HOERNI et CHAUVERGNE , 1969) , ne nous a pas permis de considérer le profil électrophorétique des globulines .

Les tests de floculation sont considérés comme normaux si le Hanger est +, Mac Lagan < 12 U , Kunkel < 35 ; faiblement perturbés si Hanger ++, Mac Lagan entre 12 et 30 et Kunkel entre 35 et 50 ; moyennement perturbés si Hanger est +++, Mac Lagan supérieur à 30 et Kunkel supérieur à 50 .

- Le syndrome hépatoprive comprend l'étude du cholestérol,du taux de prothrombine et de l'albumine . Il est considéré sans perturbation si le cholestérol total est supérieur à 1,80/l, le taux de prothrombine supérieur à 90 % et l'albumine supérieur à 40 g/l ; faiblement perturbé si le cholestérol est entre 1, 5 et 1, 8 g, le taux de prothrombine entre 60 et 80 % et l'albumine entre 30 et 40 g/l ; moyennement perturbé si le cholestérol est entre 1 g et 1,5 g/l, le taux de prothrombine entre 40 et 60 % et l'albumine entre 20 et 30 g/l ; fortement perturbé si le cholestérol est inférieur à 40 % et l'albumine inférieur à 20 g/l .

2°- Dans la littérature

a) Le syndrome de cytolyse

De très nombreux dosages ont été proposés pour apprécier la cytolyse: vitamine B_{12} , leucine aminopeptidase, déshydrogénase isocitrique sérique, déshydrogénase malique, phosphohexoisomérase, aldolase (LEVITAN et coll. , 1961) . Les plus couramment utilisés sont les transaminases glutamooxaloacétique et glutamopyruvique . Actuellement, l'étude de cette cytolyse s'est précisée

avec dosage de lacticodéshydrogénase, de l'ornitylcarbamyltransférase (OCT) (ERLINGER et coll., 1967), de la guanase (BEL et coll., 1970) et de la gamma-glutamyltranspeptidase (MACHINOT, 1971). ERLINGER et coll. (1967) ont constaté une élévation de l'OCT chez 92 % des malades présentant une infiltration hépatique prouvée et chez 24 % seulement de ceux où cette preuve n'avait pas été apportée.

MOLANDER et coll. (1967) pensent qu'une cytolyse importante évoque une hépatite ; modérée, elle évoque une infiltration spécifique ou une compression extrinsèque.

b) Le syndrome de rétention biliaire

Les phosphatases alcalines occupent une place importante dans les différentes études des auteurs.

LEVITAN et coll. (1961) étudient celles-ci dans les ictères de leur série. En l'absence d'anomalie spécifique, les phosphatases alcalines ne sont jamais au-dessus de 10 unités Bodansky. En présence d'une anomalie spécifique 23 dosages sont au-dessus de 10 U B. et seulement 10 en-dessous. En étudiant les localisations hépatiques non ictérigènes, ces mêmes auteurs trouvent 65,4 % d'anomalie des phosphatases alcalines en l'absence de localisation hépatique et 85 % d'anomalie en présence d'une infiltration spécifique.

GIVLER et coll. (1971) constatent une augmentation des phosphatases alcalines 15 fois/45 alors que la biopsie hépatique est négative, et 17 fois/19 alors que la biopsie est positive ou douteuse. LEVINE (1972) propose deux hypothèses pour expliquer cette augmentation des phosphatases alcalines, soit production ectopique par le tissu néoplasique lui-même, soit présence d'isoenzymes des phosphatases alcalines.

c) Le syndrome inflammatoire

LEVITAN et coll. (1961) étudient 84 dosages effectués au cours de 116 ictères, 26 fois, ils notent une anomalie .

BOURONCLE et coll. (1962) notent des perturbations dans 40 % des envahissements intra-hépatiques jamais dans les envahissements intra et extra ou extra-hépatique seul .

Comme cause d'un ictère, devant un dosage du thymol supérieur à 10 U, LEVITAN et coll. (1961) évoquent davantage la probabilité d'une hépatite que d'une localisation hodgkinienne .

Dans la série des localisations hépatiques spécifiques non-ictérigènes, LEVITAN et coll. (1961) trouvent 41,7 % d'anomalie alors qu'il n'y a rien de spécifique et 26 % alors qu'il y a une localisation spécifique .

d) Le syndrome hépatoprive

LEVITAN et coll. (1961) constatent 91,4 % d'anomalie sur 23 cas présentant une atteinte hépatique hodgkinienne . BOURONCLE et coll. (1962) trouvent le cholestérol estérifié inférieur à 50 % dans 75 % des cas de localisation spécifique intra hépatique ; inférieur à 50 % dans 83 % des localisations mixtes; inférieur à 30% dans 67 % des cas de localisations extra-hépatiques .

Au total le profil biologique d'une localisation hépatique hodgkinienne semble assez imprécis . On peut cependant dégager deux données : la valeur d'une cytolyse modérée (MOLANDER et coll., 1967) et une élévation des phosphatases alcalines sériques qui pour GIVLER et coll. (1971) sont les plus sensibles et les plus spécifiques .

B / SCINTIGRAPHIES HEPATIQUES

1°- Dans nos 20 observations spécifiques .

Cet examen fut pratiqué chez 15 malades, 7 fois unique et 8 fois multiples . Les résultats sont les suivants :

- normal 2 fois,
- lacunaire 7 fois,
- augmentation homogène 2 fois,
- hypofixation lobe droit 1 fois ,
- hypofixation lobe gauche 3 fois .

Chez tous les autres malades, la scintigraphie fut pratiquée 32 fois avec 13 fois présence d'une image anormale, 8 fois lors de manifestation non spécifique (hépatite, stéatose, foie cardiaque) et 5 fois alors qu'il n'existait aucune anomalie hépatique . Parmi ce dernier cas, on notait 3 fois une augmentation homogène et 2 fois une hypofixation globale . Nous n'avons jamais trouvé de lacune hors des manifestations spécifiques conformément au critère de diagnostic .

2°- Dans la littérature

LIPTON et coll. (1972) ont étudié 49 cas de maladie de Hodgkin . Ils concluent que la présence d'une lacune à la scintigraphie était toujours associée à une atteinte hépatique hodgkinienne . Mais ils notent que cette anomalie n'est pas fréquente .

GIVLER et coll. (1971) sur 14 examens effectués trouvent 2 scintigraphies qui sont anormales alors que la biopsie hépatique est négative et 4 anormales sur 13 alors que la biopsie est positive ou douteuse . Ils concluent que la scintigraphie est le paramètre pré-biopsique le moins sensible .

Enfin, il faut éliminer sur le scintigramme hépatique une lacune sans rapport avec une infiltration spécifique de la maladie de Hodgkin . C'est une situation assez exceptionnelle où il faut envisager les autres lésions expansives du foie : abcès, kystes, tumeurs bénignes, cancer primitif (où existe fréquemment mais non constamment une lacune (FAUVERT et coll., 1971) , cancer secondaire (où généralement l'image est multilacunaire), enfin écarter les cirrhoses du foie où l'on rencontre souvent un faux aspect lacunaire (FAUVERT et coll., 1971) . L'artériographie peut se révéler alors nécessaire .

VII - DIAGNOSTIC

A / LA DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

Nous n'examinerons pas les différents éléments prébiopsiques , en eux-mêmes, mais nous les situerons par rapport à la preuve histologique . Celle-ci peut être fournie essentiellement dans deux circonstances :

1°- Biopsie systématique du foie dans le bilan de la maladie .

BARGE et POTTET (1971) ont pratiqué ainsi 26 examens chez 24 malades : 3 ont été positifs . Ces examens ont été réalisés 25 fois par ponction biopsie du foie et une fois par laparotomie .

Dans certains services, la laparotomie systématique est incluse dans le bilan préthérapeutique et permet une étude du foie . Nous résumons dans le tableau VIII les principaux résultats publiés . L'ensemble des auteurs remarquent la mauvaise corrélation entre l'évaluation préchirurgicale, clinique, biologique, scintigraphique et la biopsie .

TABLEAU VIII

Exploration hépatique au cours des laparotomies exploratrices

Références	Nombre de malades opérés	Nombre de foies envahis	Foies normaux en pré-opératoire		Foies suspects en pré-opératoire	
			Total	Envahis	Total	Envahis
RAKOTOARIMANANA et coll. 1970	14	0	-	-	-	-
AISENBERG et coll. 1971	25	4	-	-	-	-
BOUSQUET et coll. 1971	56	5	-	-	-	-
GIVLER et coll. 1971	41	19	-	-	-	-
HASS et coll. 1971	50	13	34	4	16	9
KADIN et coll. 1971	117	9	91	3	26	6
PROSNITZ et coll. 1972	40	0	40	0	0	0
ZAREMBOK et coll. 1972	30	1	20	0	10	1

2°- Biopsie du foie lorsqu'on évoque une localisation spécifique .

Elle peut être pratiquée sous contrôle laparoscopique en l'absence de trouble de la crase sanguine. L'aspect macroscopique du foie, de la vésicule et éventuellement de métastases péritonéales viscérales ou pariétales est ainsi visualisé .

La ponction-biopsie du foie peut se pratiquer à l'aiguille de Wim-Silverman ou de Menghini . On estime généralement que l'aiguille prélève seulement 1/50.000 de la masse hépatique totale . Il existe un rapport direct entre le diagnostic de la localisation hépatique spécifique à l'aiguille et la sévérité de l'envahissement .

GIVLER et coll. (1971) étudient les rapports entre les paramètres prébiopsiques et la découverte histologique de la biopsie hépatique, tableau IX . Ceci les conduit à préciser l'atteinte clinique avant la biopsie en réunissant 2 critères . Soit 2 tests anormaux (augmentation phosphatases alcalines et perturbation de la BSP), soit un test anormal et la présence d'une hépatomégalie. Le diagnostic prébiopsique fut en désaccord avec la biopsie une fois sur trois .

(voir tableau IX page suivante)

T A B L E A U IX

Rapports entre les paramètres pré-biopsiques et les découvertes de la biopsie hépatique (GIVLER et coll., 1971)

	Biopsie négative		Biopsie positive ou douteuse		T o t a u x	
Paramètres pré-biopsiques	Nombre de patients avec anomalie/ total	% faux positif	Nombre de patients avec anomalie/ total	% faux négatif	Nombre de patients chez lesquels les paramètres ont été étudiés	% de désaccord entre biopsie et paramètres
Phosphatases alcalines	15/45	33,3	17/19	11,7	64	26,5
B S P	24/38	63,2	10/14	28,6	52	26,6
Foie palpable	18/45	40	12/19	36,8	64	29,1
2 tests anormaux ou 1 test anormal et le foie palpable	17/45	37,8	15/19	21,1	64	32,8
Scintigraphie	2/14	14,3	4/13	69,2	27	40,7

Ces auteurs ont pu contrôler 12 résultats biopsiques à l'autopsie . Six fois existait un désaccord dont 4 fois par défaut de la biopsie . Celui-ci peut s'expliquer par une extension postérieure à la biopsie ou par une atteinte focalisée échappant à la biopsie . Les résultats sont différents selon que la biopsie est effectuée à l'aiguille ou au trocart avec le contrôle de la vue . Sur 38 examens faits à l'aiguille 0 sont positifs, 7 sont douteux ; sur 48 prélèvements effectués au trocart (par le chirurgien sous contrôle de la vue) 5 sont douteux et 9 positifs .

B / LES DIFFICULTES DIAGNOSTIQUES

1°- En présence d'un ictère

Le tableau X rappelle, comparativement, les causes d'ictères dans deux statistiques importantes (LEVITAN et coll., 1961), BOURONCLE et coll. (1962) et dans la nôtre .

Pratiquement, le problème diagnostique se posera si le bilan biologique hépatique, la laparoscopie, la cholangiographie trans-hépatique n'apportent aucun renseignement .

(voir tableau X page suivante)

TABLEAU X

Causes d'ictère au cours de la maladie de Hodgkin

REFERENCES	LEVITAN et coll. 1961		BOURONCLE et coll. 1962	Fondation Bergonié 1972
Période d'étude	1947 à 1957		1949 - 1959	1960 - 1971
Nombre total de malades	875		615	200
Nombre d'ictères	116 (13,3 %)		83 (13,4 %)	15
Causes hépatiques	Diagnostic clinique (116 cas)	Diagnostic autopsique (57 cas)		
Spécifiques :				
- envahissement	19 (16,3 %)	36 (45,6 %)	42 (45,1 %)	2
- compression pédicule		2 (3,5 %)	9 (9,7 %)	
- mixte		14 (24,6 %)	12 (12,9 %)	5
Non spécifiques :				
- hépatite infectieuse	18 (15,5 %)	2 (3,5 %)	9 (9,3 %)	5
- lithiase biliaire	4 (3,4 %)	1 (1,8 %)	1 (1,1 %)	
- autres (non tumorales)	3 (2,5 %)	11 (18,9 %)		3
Pas de diagnostic précis	57 (49 %)			
Anémies hémolytiques	8 (6,9 %)	3 (5,2 %)	14 (15 %)	
Cause indéterminée	7 (6,1 %)		2 (2,2 %)	

2°- En présence d'un granulome hépatique à l'histologie .

Les granulomes de la lèpre, de la leishmaniose seront facilement identifiés sur leur aspect spécifique et le contexte . GIVLER et coll. (1971) rapportent un granulome hépatique en rapport avec une histoplasmose . LEVITAN et coll. (1961) note une biopsie hépatique qui montrait une miliaire hépatique tuberculose douteuse et dont l'autopsie révéla un granulome hodgkinien. Il est recommandé d'ensemencer sur Loewenstein un fragment de la carotte retirée par ponction-biopsie . MAC LEOD et STALKER (1962) décrivent un cas d'atteinte hépatique hodgkinienne dans lequel la biopsie du foie évoqua d'abord une sarcoïdose .

Les diagnostics de brucellose, syphilis, mononucléose infectieuse seront étayés par les recherches sérologiques . Enfin, on rencontre plus rarement d'autres granulomes d'origine parasitaire (ascaridiose , distomatose) ou dûs à des phénomènes de sensibilisation notamment médicamenteuse .

VIII - EVOLUTION

1°- Dans nos 20 observations

Quinze malades sont décédés, 3 sont vivants et malades, 2 sont vivants sains .

Dix-neuf fois un traitement a été institué : 5 fois purement symptomatique (corticoïdes), 12 fois par chimiothérapie, 1 fois par radiothérapie, 1 fois par association chimio-radiothérapie .

La survie, après la constatation d'une hépatomégalie est en moyenne de 7,8 mois alors qu'après l'apparition d'un ictère, la moyenne est de 3 mois .

2°- Dans la littérature

Nous étudierons successivement le traitement et le pronostic .

a) Le traitement

La radiothérapie : les irradiations externes de toute la glande paraissent possibles et utiles mais ne doivent pas dépasser 1500 à 2000 rads en raison des lésions irréversibles, soit immédiatement fatales, soit ultérieurement cirrhogènes, que des doses plus fortes peuvent entraîner . Une irradiation mixte, externe distribuant 1000 rads et interstitielle par Au 198 colloïdal serait mieux tolérée (ARIEL , 1968 ; KAPLAN et BAGSHAW, 1968; KRAUT et coll., 1972) .

La plupart des auteurs donnent la préférence à une chimiothérapie, soit par voie générale, soit par le canal de l'artère hépatique ce qui est peu indiqué, puisque l'atteinte du foie n'est qu'un aspect de la diffusion de la maladie . En raison de la gravité pronostique fréquente de ces atteintes hépatiques, il paraît indiqué de les traiter par une association chimiothérapique initiale, le relais étant pris dans un second temps par une monochimiothérapie d'entretien . On peut penser que ces traitements agressifs font courir un risque supplémentaire à un parenchyme hépatique déjà altéré . En fait, une étude portant sur l'association procarbazine, vinblastine et cyclophosphamide n'a pas montré de modifications notables de 31 dosages de l'ornitylcarbamyltransférase (OCT) , (CHAUVERGNE et coll., 1972) . Ces traitements sont donc justifiés notamment par la gravité de l'évolution spontanée .

Bien souvent, chez ces malades arrivés au stade terminal de leur affection, la corticothérapie peut rendre des services appréciables par son effet sur l'état général et son influence anti-inflammatoire susceptible de lever en partie certaines compressions intra ou extra-hépatiques (BROWN , 1959) , mais ces effets symptomatiques ne seront que très temporaires .

b) Le pronostic

L'atteinte hépatique a dans l'ensemble un pronostic très péjoratif . Pour GIVLER et coll. (1971) l'extension hépatique reflète une maladie disséminée avec coexistence d'envahissement abdominal, des ganglions lymphatiques et de la rate . Mais plus que l'atteinte hépatique en elle-même, c'est la gravité de la généralisation terminale de la maladie qui détermine le pronostic . LEVITAN et coll. (1961) ne retiennent la responsabilité de cette atteinte dans les causes de décès que chez 3 malades . Par contre, l'ictère a un plus mauvais pronostic que l'hépatomégalie (BOURONCLE et coll., 1962) . RIOU (1968) note une survie moyenne de 8 mois après constatation d'une hépatomégalie isolée et d'un mois après association d'hépatomégalie et d'ictère . D'une façon générale, ces manifestations hépatiques spécifiques surviennent dans la dernière année et même le plus souvent dans les derniers 6 mois de la maladie .

TROISIEME PARTIE

COMMENTAIRES

Cette étude des localisations hodgkiniennes hépatiques que nous venons d'exposer amène à des commentaires de deux ordres :

- d'une part, elle pose des problèmes propres à la pathologie hépatique,
- d'autre part, cette manifestation viscérale doit être restituée dans l'ensemble de la maladie de Hodgkin comme prototype de localisation extra-ganglionnaire non stérilisable par la radiothérapie .

I - PROBLEMES DIAGNOSTIQUES

La détection d'une atteinte hépatique par la maladie de Hodgkin se heurte à deux types d'écueils selon les cas .

1°- Si l'atteinte est importante

- On dispose dans un premier temps d'éléments de probabilité :

. clinique : avec la présence d'une hépatomégalie et d'une douleur thoraco-abdominale droite ;

. biologique : caractérisée par l'élévation des phosphatases alcalines sériques associée ou non à une cytolyse modérée ;

. scintigraphie : élément de quasi certitude si on observe une lacune dans le scintigramme hépatique .

Ces éléments cliniques et paracliniques font évoquer la localisation hépatique plus ou moins fortement selon l'importance de leur association .

- Dans un deuxième temps, la certitude repose sur la mise en évidence anatomo-pathologique . Les différents modes de prélèvement n'ont pas la même valeur . Assez incertaine est la biopsie à l'aiguille, plus probante est la biopsie au trocart, effectuée soit par le chirurgien lors des laparotomies exploratrices, soit sous contrôle laparoscopique .

Mais cette certitude diagnostique à ce stade a finalement peu d'intérêt, comme nous allons le revoir .

2°- Si l'atteinte est discrète

Il est pratiquement impossible d'obtenir la certitude de l'atteinte du foie qui est suspectée sur un faisceau d'arguments biologiques . Ces tests sont de plus en plus sensibles et spécifiques de la pathologie hépatique mais sans valeur étiologique certaine . Le foie possède un éventail limité de modalités de réponse à une agression donnée : sa réaction ne permet pas l'identification d'une cause précise . Reste la possibilité de multiplier les biopsies, mais on se heurte dans l'interprétation du prélèvement à des aspects polymorphes, de début, apparemment non spécifiques .

Au total mener à bien ce diagnostic est très décevant. Une attitude préventive est préférable qui, en améliorant le pronostic de la maladie de Hodgkin, supprime les problèmes hépatiques témoins de l'échec du thérapeute insuffisamment actif et/ou intervenant trop tard .

II - LE FOIE DANS LA MALADIE DE HODGKIN

Rappelons que dans la plupart des cas, cette affection cancéreuse particulière ne doit plus être considérée comme une "maladie de système" mais comme une maladie à point de départ le plus souvent unique et presque toujours ganglionnaire . Pour diverses raisons, l'extension des cellules réticulaires malignes se fait de façon privilégiée par voie lymphatique mais peut aussi se produire par voie sanguine . Quand cette prolifération cancéreuse déborde le système lymphatique tronculaire qui peut être irradié de façon réglée donc stérilisée , la maladie cesse d'être théoriquement éradicable en tout cas par la radiothérapie (LAGARDE et coll., 1971) .

Les cellules transitant dans le torrent circulatoire sont vraisemblablement arrêtées de façon très préférentielle dans la rate, organe lymphoïde dont l'envahissement marque une étape particulière dans l'extension tumorale, intermédiaire entre l'étape initiale de localisation ganglionnaire exclusive et l'étape ultérieure (et finale) de localisation dans n'importe quel tissu ou organe du malade. Cette localisation splénique autorise encore l'éradication du cancer réticulaire non plus par irradiation, mais par la voie d'une exérèse chirurgicale .

Ultérieurement, peut-être d'emblée dans certains cas, la propagation hématogène est responsable de l'éclosion de colonies métastatiques plus ou moins diffuses dans l'organisme . La présence de ces colonies interdit la recherche de leur élimination radicale, soit parce

qu'elles siègent dans des organes comme le foie qui ne peuvent être ni irradiés à doses suffisantes, ni enlevés chirurgicalement, soit en raison même de leur diffusion dans l'organisme . A ce stade, dans les conceptions générales actuelles du traitement des cancers, l'éradication ne peut plus être recherchée que par le biais d'un traitement général, chimique, suffisamment réducteur pour que le petit nombre de cellules résiduelles puisse être éliminé par les défenses immunitaires de l'hôte , spontanément ou à l'aide d'une immunothérapie .

L'étude des localisations hépatiques apporte de nouveaux arguments en faveur de ce mode de propagation tumorale . Nous avons vu qu'elles surviennent d'autant plus précocément qu'il existe une déplétion lymphoïde dans les ganglions tumoraux ce qui correspond à un passage plus facile des cellules tumorales de la pulpe ganglionnaire dans le torrent circulatoire . Nous avons vu également la corrélation entre l'existence d'une fièvre initiale et une localisation hépatique ultérieure : d'une part un ou plusieurs épisodes fébriles précèdent presque toujours l'apparition d'une métastase hépatique ; d'autre part les malades fébriles au moment du diagnostic présentent plus souvent et plus tôt que les autres une métastase hépatique . Ces deux constatations constituent des arguments en faveur de l'interprétation pathogénique de la fièvre hodgkinienne proposée par HOERNI et coll. (1970) qui en font la traduction d'un passage sanguin de cellules néoplasiques néoantigéniques .

En raison de l'atteinte tumorale élective de la rate dans le processus progressif de dissémination tumorale on comprend que le foie à son aval soit l'organe non lymphoïde le plus fréquemment atteint , premier filtre sur le courant porte qui peut transporter de nombreuses cellules tumorales d'origine splénique .

Ces considérations amènent à prévoir l'importance d'une évaluation hépatique correcte lors du bilan préthérapeutique . En effet, on dispose sans doute là de l'organe le plus révélateur d'une généralisation éventuelle

du clone réticulaire malin . Malheureusement il faut reconnaître que la réalité est bien loin de ces espoirs . Nous avons vu l'infidélité et les limites des renseignements recueillis par les explorations cliniques biologiques et isotopiques . Nous avons vu aussi les limites des explorations biopsiques apparemment incapables d'affirmer un envahissement précoce puisqu'à ce stade il semble exister des réactions granulomateuses et mésenchymateuses paraissant témoigner d'une infiltration tumorale limitée mais absolument pas spécifique .

Ainsi peut-on schématiquement représenter les situations possibles sous deux formes :

- ou bien il existe un envahissement important; certains examens peuvent aider à le mettre en évidence , mais souvent existent alors d'autres signes de généralisation et de toute façon il est vraisemblablement trop tard pour rechercher l'éradication de foyers tumoraux trop développés ;

- ou bien l'envahissement est très discret ; c'est à ce stade qu'il importerait d'en déceler l'existence mais il paraît impossible de l'affirmer par défaut d'arguments spécifiques disponibles et il est à plus forte raison impossible d'être certain de son absence .

Aussi est-on finalement réduit à tenir compte de probabilités mais les arguments dont on dispose dans ce sens sont loin d'être négligeables . Que l'on ait une extension ganglionnaire assez importante, qu'il existe des signes généraux associés, qu'il s'agisse d'une forme à déplétion lymphoïde, que l'on constate un envahissement splénique et l'on dispose d'autant d'arguments laissant prévoir une dissémination avec atteinte hépatique et leur valeur indicative est d'autant plus nette s'ils sont associés, permettant d'envisager avec une très grande probabilité son existence actuelle ou prochaine .

La politique préthérapeutique suivie actuellement par certains centres rappelle à bien des égards celle

qui fut suivie aux environs des années 1963-65 pour la leucémie aiguë lymphoïde . On s'acharnait alors à explorer des malades mis en "rémission apparemment complète" à la suite d'un traitement d'induction par de multiples prélèvements (LCR, ponctions-biopsies du foie, du rein, du testicule, biopsies osseuses multiples ...) pour vérifier le caractère complet de la rémission : les constatations faites amenèrent beaucoup de désillusions car dans presque tous les cas il fut possible de découvrir des foyers tumoraux résiduels (ces observations s'expliquent aisément maintenant que l'on a reconnu qu'une rémission dite complète peut correspondre à un résidu tumoral s'élevant à 10^8 cellules) . Actuellement, pour la maladie de Hodgkin, les centres de traitement qui multiplient les explorations préthérapeutiques, en associant laparotomie, splénectomie, biopsies hépatiques, biopsies osseuses etc... , arrivent de même à observer des foyers tumoraux extra-ganglionnaires dans un tiers à la moitié des cas .

Ces constatations positives ont un intérêt certain puisqu'elles conduisent à instituer un traitement général en plus de la radiothérapie . Mais cet intérêt paraît relatif parce que d'une part bien des envahissements extraganglionnaires pouvaient être prévus avec une grande probabilité sur des indices cliniques et histologiques tel que ceux vus pour le foie (ce qui aurait permis de dispenser les malades d'explorations qui ne sont pas toutes mineures); d'autre part même si l'ensemble des explorations faites est négatif, on ne peut pas exclure avec certitude l'existence de foyers tumoraux minimes ayant échappé aux divers prélèvements réalisés .

Il faut par ailleurs souligner que ces observations ne doivent pas faire revenir à l'ancienne conception de "maladie de système" . Elles n'enlèvent rien aux très nombreuses observations de maladies "apparemment" localisées et certainement guéries par une irradiation localisée exclusive . Mais elles montrent que comme tout autre cancer, une maladie de Hodgkin peut disséminer dans l'organisme et que cette dissémination

peut survenir plus souvent et plus tôt qu'on ne le pense . Nos observations confirment cependant la valeur indicative à cet égard de la fièvre spécifique qui n'est pas encore reconnue par tous les auteurs comme un signe de dissémination hématogène .

L'ensemble de ces considérations nous incite à penser que les progrès dans ce domaine doivent venir, plus que d'une exploration de plus en plus poussée à la recherche de la dernière cellule, d'une évaluation aussi rigoureuse que possible et sur un grand nombre de malades des indices pronostiques en faveur d'une généralisation du cancer réticulaire . On peut attendre qu'une telle recherche, si elle s'étaye d'une étude statistique suffisante apporte , à beaucoup moindre frais pour les malades, des renseignements finalement plus fiables que ceux que l'on retire des investigations actuelles . C'est dans ce sens qu'il nous paraît nécessaire de développer en particulier la recherche sur la maladie de Hodgkin . Les résultats positifs que l'on peut en attendre ne manqueraient pas de reléguer les localisations hépatiques au rang de manifestation historique ou exceptionnelle .

CONCLUSION

Dans l'optique des recherches thérapeutiques actuelles sur la maladie de Hodgkin, les localisations hépatiques ont une place particulièrement saillante . C'est elles en effet qui font le plus souvent basculer un cas d'une forme localisée et curable par une irradiation et éventuellement une exérèse chirurgicale à une forme généralisée dont le traitement requiert alors la mise en œuvre d'armes chimiques à action générale .

De plus en plus , il semble que cette chimiothérapie soit, malgré certaines considérations théoriques, capable d'aboutir à une stérilisation de foyers tumoraux, pourvu qu'ils soient minimes et que la réduction cellulaire obtenue par les drogues soit complétée par la mise en œuvre de défenses immunitaires . Il importe donc de déceler l'existence de ces foyers tumoraux à un stade très précoce . Cependant à ce stade leur discrétion anatomique interdit pratiquement de les déceler par les moyens d'explorations actuels dont la qualité ne paraît pas devoir être profondément améliorée . On est donc conduit à accumuler des éléments d'ordre divers laissant prévoir la probabilité d'une localisation hépatique ou d'une façon plus générale extra-ganglionnaire .

L'existence d'une telle localisation incite en effet à associer une chimiothérapie à la radiothérapie dirigée sur les tumeurs apparentes . La précision avec laquelle on pourra déterminer sa probabilité conditionnera l'adéquation du traitement à chaque cas . Les progrès à rechercher se situent certainement plus dans cette direction que dans un raffinement croissant d'explorations hépatiques qui risquent de rester relativement décevantes .

R E S U M E

A partir de l'analyse d'une série de 200 observations et d'une revue de la littérature, nous avons étudié les localisations hépatiques de la maladie de Hodgkin .

Dans la première partie, nous avons exposé nos méthodes d'étude . Nous avons détaillé les caractères des dossiers analysés et traduits sur carte perforée avant d'être exploités par mécanographie, et précisé les diverses explorations mises en jeu .

Dans la seconde partie, après avoir donné les critères fondamentaux, nous avons analysé nos résultats en les comparant à ceux de la littérature . Les circonstances de survenue sont dominées par l'existence de signes généraux initiaux ; l'anatomopathologie et la physiopathologie amènent à insister sur la valeur de l'envahissement splénique, la signification de la fièvre et à préciser le mode d'extension de la maladie; les aspects cliniques sont dominés par l'hépatomégalie ; la biologie, dont le profil est imprécis, est cependant caractérisée par l'élévation des phosphatases alcalines ; la scintigraphie est un élément capital si elle révèle une lacune . Enfin, nous avons envisagé le diagnostic, en effectuant une confrontation entre les éléments prébiopsiques et l'histologie . L'évolution, le traitement et le pronostic ont été étudiés dans un dernier chapitre .

Dans la troisième partie, nous avons commenté la signification de l'atteinte hépatique en elle-même puis replacée dans le contexte de la maladie de Hodgkin en soulignant le caractère décevant de son diagnostic et le peu d'intérêt que suscite son avenir .

SERMENT

En présence des maîtres de cette École, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu,
Le Président de l'Université de Bordeaux II :
H. BRICAUD

Bon à imprimer,
Le Président de Thèse :
C. BERAUD

Vu et permis d'imprimer,
Bordeaux, le 19 Septembre 1972
Le Chancelier des Universités :
PAULIAN

B I B L I O G R A P H I E

1- ABBATUCCI J.S. et BEATTY E.C. - Atteinte hépatique dans la maladie de Hodgkin. Différence dans les deux sexes.
Bull. Ass. franç. Cancer, 1953, 40, 371.

2- AISENBERG A.C., GOLDMAN J.M., RAKER J.W. et WANG C.C. - Spleen involvement at onset of Hodgkin's disease.
Ann. intern. Méd., 1971, 74, 544.

3- ARIEL I.M. - Radioactive isotope treatment.
p.116 in Hodgkin's disease, édit. par MOLANDER D.W. et PACK G.T., 1 vol. Springfield, 1968, Thomas.

4- BARGE J. et POTET F. - Etude anatomopathologique du foie dans la maladie de Hodgkin.
Presse méd.,1971, 79, 565.

5- BASCH A., JULIEN M., BISMUTH V., RIPAULT J., RUEFF B., CHASSIGNEUX J., SELIGMANN M. et BERNARD J. - Hypertension portale par envahissement de la veine splénique au cours d'une maladie de Hodgkin de type "Hodgkin - anthome".
Presse méd., 1968, 76, 1313.

6- BEATTY E.C. Jr - Jaundice in Hodgkin's disease.
Bull. N.Y. Acad. Med., 1954, 30, 409.

7- BEL A., DIETSCH R., ALARY R., SAVOYE B., LEVRAT R., NESMOZ J. et NYSSEN M. - La guanine déaminase ou guanase, enzyme de cytolyse hépatique. Sa valeur diagnostique à propos de 500 malades.
Presse méd., 1970, 78, 495.

8 - BOUREL M., LENOIR P., FERRAN D.B., MOREAU F., POTIER A. et LEPRISE P.Y. - Une forme aiguë hépatomégalique isolée de la maladie de Hodgkin. Sem. Hôp., Paris, 1968, 44, 650.

9 - BOURONCLE B.A., OLD J.W. et VAZQUES A.G. - Pathogenesis of jaundice in Hodgkin's disease. Arch. intern. Med., 1962, 110, 872.

10 - BOUSQUET R., CHARLEUX H., COSSA J.F., RIBARDIERE J.L. et WEISGERBER C. - La laparotomie exploratrice avec splénectomie dans la maladie de Hodgkin (indications et résultats à propos de 56 observations). Ann. chir., 1971, 25, 829.

11 - BREVIERE M.C. - Signification de la fièvre spécifique de la maladie de Hodgkin. Thèse Bordeaux, 1970, n°40.

12 - BROWN B.L. - Primary intrahepatic cholestasis due to Hodgkin's disease with response to adreno-corticotropin. Ohio St. med. J., 1959, 55, 1384.

13 - CHATELAIN B. - Manifestations hépatiques au cours de la maladie de Hodgkin. Thèse Bordeaux, 1970, n°162.

14 - CHAUVERGNE J., HOERNI B., HOERNI-SIMON G., DURAND M., LAGARDE C. - Chimiothérapie de la maladie de Hodgkin associant procarbazine, vinblastine et cyclophosphamide. Analyse d'une série de 124 cures. Bull. Cancer, 1972, sous presse.

15 - CHEVALIER P. et BERNARD J. - La maladie de Hodgkin. 1 vol., Paris, 1932, Masson.

16 - CROUZON I., BERTRAND A. et LEMAIRE A. - Dégénérescence amyloïde du foie au cours d'une maladie de Hodgkin. Bull. Soc. med. Hôp. Paris, 1927, 51, 760.

17 - DUHAMEL G., NAJMAN A. et ANDRE R. - Les localisations à la moelle osseuse de la maladie de Hodgkin, leur place dans l'évolution de la maladie.
Presse méd., 1971, 79, 2305.

18 - ERLINGER S., BOHUON C., GERARD-MARCHAND R., MERY A.M., MATHE G. - Syndrome biologique d'infiltration hépatique au cours des leucémies et hématosarcomes.
Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, 1967, 118, 427.

19 - FAUVERT R., SICOT C., MARLEAU D., WEISS Y. - La scintigraphie hépatique.
Rev. Prat., 1971, 21, 2039.

20 - GARRET N. et GALL E.A. - Esophageal varices without hepatic cirrhosis.
Arch. Path., 1953, 55, 196.

21 - GIVLER R.L., BRUNK F.S., CURTIS A.H. and GULESSERIAN H.P. - Problems of interpretation of liver biopsy in Hodgkin's disease.
Cancer, Philad., 1971, 28, 1335.

22 - GLATSTEIN E., GUERNSEY J.M., ROSENBERG S.A. et KAPLAN H.S. - The value of laparotomy and splenectomy in staging of Hodgkin's disease.
Cancer, Philad., 1969, 24, 709.

23 - HASS A.C., BRUNK S.F., GULESSERIAN H.P. et GIVLER R.L.- The value of exploration laparotomy in malignant lymphoma.
Radiology, 1971, 101, 157.

24 - HIGGINS G.K. - Pathologic anatomy p.20 in Hodgkin's disease, édit. par MOLANDER D.W. et PARCK G.T., 1 vol. Springfield, 1968, Thomas.

25 - HODGKIN T. - On some morbid appearances of absorbent glands and spleen.
Trans. med. Chir. Soc. Lond., 1832, 17, 68.

26 - HOERNI et CHAUVERGNE J. - Aspects immunologiques de la maladie de Hodgkin. Revue générale.
France méd., 1969, 32, 449.

27 - HOERNI B., CHAUVERGNE J. et PARSI M. - La fièvre de la maladie de Hodgkin. Hypothèse pathogénique.
Presse méd., 1970, 78, 13/7.

28 - HOSTER H.A., DRATMAN M.B., CRAVER L.F. et ROLNICK H.A.- Hodgkin's disease.
Cancer Res., 1948, 8, 1.

29 - HUGONOT R., DAYOT A. et DENDALE A. - Les manifestations hépatiques de la maladie de Hodgkin.
Maroc méd., 1964, 43, 572.

30 - JACKSON H. Jr et PARKER F. Jr - Hodgkin's disease and allied disorders.
1 vol. New-York, 1947, Oxford University Press .

31 - KADIN H. Jr, GLATSTEIN E. and R.F. DORFMAN - Clinicopathologic studies of 117 untreated patients subjected to laparotomy for staging of Hodgkin's disease.
Cancer, Philad., 1971, 27, 1277.

32 - KAPLAN H.S. et BAGSHAW M.A. - Radiation hepatitis ; possible prevention by combined isotopic and external radiation therapy.
Radiology, 1968, 91, 1214.

33 - KILBURN K.H. - Secondary amyloidosis and hepatic failure in Hosgkin's disease.
Amer. J. med., 1958, 24, 654.

34 - KRAUT J.W., KAPLAN H.S. et BAGSHAW M.A. - Combined fractionated isotopic and external irradiation of the liver in Hodgkin's disease. A study of 21 patients.
Cancer, Philad., 1972, 30, 39.

35 - LAGARDE C., CHAUVERGNE J. et HOERNI B. - La maladie de Hodgkin.
1 vol., Paris, 1971, Masson et Cie.

36 - LENG-LEVY J., DAVID-CHAUSSE J., LENG B., MAGENDIE P. et BELLET M. - Les formes coelomiques de la maladie de Hodgkin.
J. méd. Bordeaux, 1966, 143, 1727.

37 - LEVINE H.P. - Abnormal blood chemistry values in Hodgkin's disease.
J. Amer. med. Ass., 1972, 26, 1734.

38 - LEVITAN R., DIAMOND H.D. et CRAVER L.F. - Esophageal varices in Hodgkin's disease involving the liver.
Amer. J. Med., 1959, 27, 137.

39 - LEVITAN R., DIAMOND H.D. et CRAVER L.F. - Jaundice in Hodgkin's disease.
Amer. J. Med., 1961, 30, 99.

40 - LEVITAN R., DIAMOND D.H. et CRAVER L.F. - The liver in Hodgkin's disease.
Gut, 1961, 2, 60.

41 - LIPTON M.J. - Evaluation of liver and spleen in Hodgkin's disease.
Amer. J. Med., 1972, 52, 356.

42 - LIMA J.P., VONEYE G., LIMA C.P. et LUDWIG O.K. - Portal venous pressure in Hodgkin's disease with hepatic involvement and oesophageal varices.
Amer. J. Med., 1962, 32, 618.

43 - LUKES R.J. - Criteria of involvement of lymphnode, bone marrow, spleen, and liver in Hodgkin's disease.
Cancer Res., 1971, 31, 1755.

44 - LUKES R.J. et BUTLER J.J. - The pathology and nomenclature of Hodgkin's disease.
Cancer Res., 1966, 26, 1063.

45 - MACHINOT F. - La gamma-glutamyl transpeptidase. Son importance biochimique.
Thèse Bordeaux, 1971, n°295.

46 - MAC-LEOD M. et STALKER A.L. - Diagnosis of Hodgkin's disease by liver biopsy.
Brit. Med. J., 1962, 1, 1449.

47 - MOLANDER D.W., ARIEL I.M. et PACK G.T. - Hepatic gammascanning as an aid in the management of patients with malignant lymphomas.
Amer. J. Roentgenel., 1967, 99, 851.

48 - OEHLER W. et DISCHLER W. - Unspezifische Mesenchymreaktion und Parenchymschäden der Leber bei Patienten mit Morbus Hodgkin.
Dtsch med Wschr, 1972, 97, 323.

49 - POPPER H. et SCHAFFNER F.S. - Liver : structure and function.
1 vol. New-York, 1957, Mc Graw-Hill, p.225.

50 - PROSNITZ L.R., NULAND S.B. et KLIGERMAN M.M. - Role of laparatomy and splenectomy in the management of Hodgkin's disease.
Cancer, Philad., 1972, 29, 44-50.

51 - RAKOTOARIMANANA D., TRICOT H., DIEBOLD J., LAUGIER A., BERNADOU A., ZITTOUN R., BILSKI-PASQUIER G. et BOUSSER J. - Intérêt de la laparotomie et de la splénectomie au cours de la maladie de Hodgkin.
Ann. Med. intern., 1970, 121, 269.

52 - RAPPAPORT H. - Tumors of the hematopoietic system, p.156, in Atlas of tumor pathology, section III, fasc. 8, Armed Forces Institute of Pathology, 1966.

53 - RAPPAPORT H., STEPHEN B.S., HUTCHINSON G. and LAWRENCE W.A. - Clinical and Biological Significance of vascular invasion in Hodgkin's disease.
Cancer Res., 1971, 31, 1794.

54 - RIOU P.L. - La maladie de Hodgkin en médecine générale. Etude clinique et pronostique.
Thèse Bordeaux, 1968, n°351.

55 - ROSENBERG S.A. et KAPLAN H.S. - Evidence for an orderly progression in the spread of Hodgkin's disease.
Cancer Res., 1966, 26, 1225.

56 SHALDON S. et SHERLOCK S. - Portal hypertension in the myeloproliferative syndrome and the reticuloses. Amer. J. Med., 1962, 32, 758.

57 TEILLET F. et BERNARD J. - Discussion à propos de la laparotomie avec splénectomie dans la maladie de Hodgkin. Ann. Med. intern., 1970, 121, 283.

58 ULTMANN J.E., CUNNINGHAM J.K. et GELLHORN A. - The clinical picture of Hodgkin's disease. Cancer Res., 1966, 26, 1047.

59 WALLHAUSER A. - Hodgkin's disease. Arch. Path., 1933, 16, 522.

60 WEINBERG T. - Observation on the occurence of the oesophagus in routine autopsy material. Amer. J. clin. Path., 1949, 19, 554.

61 ZAREMBOK I., RAMSEY H., SUTHERLAND J. et SERPICK A.A.- Laparotomy and splenectomy in the staging of untreated patients with Hodgkin's disease. Radiology, 1972, 102, 673.

62 ZIEGLER K. - Die Hodgkinsche Krankheit. 1 vol. Jena, 1911, Fischer.

Editions Bergeret-2, rue Bergeret-Bordeaux - Tél. 91.12.59